

Адаптация мозга и миокарда к ишемии путем выключения регионарного кровообращения и микроциркуляции Физиологические механизмы «прекондиционирования»

Институт физиологии им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург
e-mail: kpivanov@nc2490.spb.edu

Реферат

Адаптация мозга и миокарда к ишемии путем кратких выключений регионарного кровообращения (прекондиционирования) — интересная и важная тема. Она в настоящее время оживленно обсуждается в научной литературе. Однако эта проблема очень сложна и содержит в себе много противоречий. Мы попытались проанализировать эти противоречия и выяснить причины данного феномена.

Ключевые слова: ишемия, адаптация к ишемии, коллатеральное кровообращение, апоптоз, некроз.

Ivanov K. P.

Adaptation of the brain and myocardium to ischemia by shutting down the regional circulation and microcirculation. Physiological mechanisms of «preconditioning»

I. P. Pavlov Institute of Physiology of Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg
e-mail: kpivanov@nc2490.spb.edu

Abstract

Adaptation of the brain and myocardium to ischemia by short shutdowns of the regional circulation (preconditioning) is an interesting and important subject. Nowadays it is discussed with animation in the scientific literature. However this problem is very complicated and contains a lot of contradictions. We tried to examine these contradictions and to find the reasons for this phenomenon.

Keywords: ischemia, adaptation to ischemia, collateral circulation, apoptosis, necrosis.

Введение

Гипоксические явления в мозге и в сердце подробно изучены. Однако в этой области постоянно возникают новые вопросы и проблемы. Одной из таких новых проблем является эффект предварительного кратковременного ишемизирования этих органов перед длительной ишемией, что благоприятно сказывается на течении этой последующей длительной ишемии. Происходит уменьшение объема некротизированной ткани в мозге и размер инфаркта в миокарде. Как считают Е. И. Гусев и В. Н. Скворцова [2], ни одно фармакологическое или гормональное средство не дает столь выраженного эффекта. Поэтому такой способ защиты тканей от ишемии получил широкую известность. Он подвергался и подвергается многочисленным исследованиям. В настоящее время этот феномен называют «прекондиционированием».

Исследование эффекта preconditionирования

Эффект preconditionирования имеет много подтверждений. Прочитав несколько наиболее важных работ, относящихся к этой проблеме. Для мозга она возникла в конце прошлого века [14, 16, 17] и остается актуальной проблемой до настоящего

времени [3, 11, 13, 21]. Как мы уже говорили, эффект состоит в уменьшении очага инсульта после длительной ишемии мозга.

Второй пример такого рода касается миокарда. В качестве контроля исследователи брали группу животных, у которых окклюзия крупного коронарного сосуда продолжалась 40 минут. К концу срока это приводило к деструкции сарколеммы кардиомиоцитов, к набуханию митохондрий, снижению уровня АТФ в миоцитах до 10 % от нормы, к накоплению большого количества лактата и к формированию очага некроза.

Если же 10-минутная предварительная ишемия чередовалась с 20-минутной реперфузией, то деградации сарколеммы, набухания митохондрий не происходило, уровень АТФ составлял 35 % от нормы, уровень лактата уменьшался. Сужался и очаг инфаркта в миокарде.

Таких опытов было произведено достаточно много на собаках [19, 23], на свиньях [22, 24], на кроликах [12, 25].

Таким образом, перевязка крупных артерий мозга или сердца через 30–40 минут вызывает деградацию тканевых элементов. Если же предварительно были

проведены кратковременные сеансы ишемии с реперфузией, то повреждение тканей в определенной степени уменьшалось, и животные, как правило, выживали.

Все эти факты не совсем обычны. Можно ли предполагать, что за короткий 10-минутный период ишемии и последующей реперфузии ткани могли резко повышать резистентность к гипоксии и к аноксии? Возникает фундаментальный вопрос: каков механизм ишемического прекондиционирования? На начальных этапах исследований основное значение придавалось спонтанному повышению устойчивости тканей к недостатку или полному отсутствию кислорода. Считалось, что в течение сеансов ишемии клетка изменяет характер своего энергетического обмена настолько, что в течение 30–40 минут полной ишемии перестает нуждаться в кислороде и поддерживает свою жизнеспособность и жизнедеятельность каким-то бескислородным путем.

Согласно другой точке зрения, во время прекондиционирования резко уменьшается количество расщепляемой АТФ вследствие бездействия исследуемого органа. АТФ накапливается, и в критический период длительной ишемии этот «запас» АТФ позволяет поддерживать жизнь. Действительно, было обнаружено, что в ишемизированном участке сердца уровень АТФ немного выше, чем в контроле с инфарктом [20]. По мнению тех же авторов, у адаптированных к ишемии собак скорость гликолиза в зоне ишемии снижена, а количество АТФ повышено.

Однако надо учитывать, что запас АТФ даже при нормальной скорости ее синтеза очень невелик. При ишемии скорость синтеза АТФ сокращается в результате гипоксии. Невозможно себе представить, чтобы за 1–2 сеанса краткосрочной ишемии и реперфузии в тканях накопилось бы такое большое количество АТФ, которое бы могло обеспечить питание тканей в течение 40–30 минут непрерывной ишемии. Заметим, что факты накопления в клетке АТФ, которая превышала бы ее обычное содержание для текущего использования, нам неизвестны. Вообще АТФ — это оборотный энергетический материал. Он исчерпывается очень быстро.

Наконец, в последнее время возник почти ажиотажный поиск специальных соединений, которые якобы вырабатываются в период недостатка или отсутствия кислорода и позволяют тканям поддерживать жизнь при гипоксии и аноксии. Среди «кандидатов» на такую роль называют множество различных соединений: δ -опиоидные рецепторы, G-белок, аденозин, брадикинин, эндотелиальные опиоидные пептиды, адреналин и норадреналин, ангиотезин, активные формы кислорода, так называемые нерецепторные триггеры ишемического прекондиционирования, NO, фосфолипиды, протеинкиназы и др.

Исследование действия всех этих веществ на эффект прекондиционирования проведено Л. Н. Масловым и др. [9]. При этом авторы ссылаются на целый ряд соответствующих отдельных обзоров этой проблемы. Заметим, что практически ни одно из этих соединений не дает полного эффекта

прекондиционирования. Лишь в последней работе М. А. Зухуровой и др. удалось достигнуть полного эффекта прекондиционирования путем введения крысам L-теанина [3].

Об энергетических механизмах прекондиционирования

Теперь попытаемся проанализировать механизмы прекондиционирования с позиций биоэнергетики. Это означает, что все события сохранения и поддержания жизнеспособности тканей будут рассматриваться с точки зрения обеспечения соответствующих тканей энергией.

Начнем с работы R. B. Jennings et al. [15]. В этой работе, выполненной еще 1978 г., было показано, что необратимые изменения в миокарде у собак начинаются только тогда, когда количество АТФ в тканях сердца упадет ниже 10 % от ее нормального содержания. Эти факты говорят о том, что только наличие «запасов» энергии может объяснить эффект прекондиции. В другой работе С. Е. Murry et al. [20] отмечали, что у адаптированных к ишемии собак скорость гликолиза в зоне ишемии миокарда снижена, а количество АТФ, напротив, повышено. С точки зрения энергетики, это может происходить только по одной причине: ишемизированная ткань каким-то образом получала дополнительную энергию или, проще говоря, кислород.

Если мы полностью прекращаем кровоснабжение тканей и создаем аноксию, то мы практически полностью лишаем ткани гомеотермных животных и человека достаточного для жизни потока энергии. Спрашивается, какие резервы энергии остаются в тканях? Мозг массой 1350 г потребляет 12,5 ккал/ч или, 3,47 ккал/с. Какими энергетическими ресурсами располагает мозг? В нем содержится на кг веса 3,0 ммоль (миллимоль) АТФ, 3 ммоль креатинфосфата (КрФ), 5 ммоль глюкозы. Следовательно, на весь мозг весом 1350 г содержится $3,0 \times 1,350 = 4,05$ ммоль АТФ. Столько же содержится в мозге и КрФ. Так как каждый ммоль макроэргов освобождает примерно 10 ккал [8], то в сумме это будет 80,1 ккал. Так как мозг потребляет 3,47 ккал/с, то $80,1 / 3,47 = 23$. То есть энергии макроэргов номинально достаточно на 23 секунды нормальной работы мозга.

Однако в мозге еще имеется глюкоза в количестве 5 ммоль на 1 кг. То есть $5 \times 1,350 = 6,75$ ммоль. Каждый ммоль глюкозы при полном окислении до H_2O и CO_2 освобождает 680 ккал. Следовательно, в сумме $6,75 \times 680 = 4590$ ккал. Однако при аноксии глюкоза с помощью гликолиза отдает энергии в 16 раз меньше, чем при полном окислении, т. е. $4590 / 16 = 286$ ккал. Номинально этого должно быть достаточно для нормальной работы мозга в течение $286 / 3,47 = 82$ с. Фактически это время значительно меньше, так как гликолиз происходит довольно медленно и обеспечивает в секунду требования тканей мозга в энергии лишь на 20 % от нормальной ее величины [18]. Следовательно, это будет лишь небольшая прибавка энергии.

Наши расчеты касаются целого мозга. Однако выживаемость мозга надо рассчитывать по нейронам.

Нейроны потребляют энергию на один грамм примерно в 12 раз больше, чем один грамм массы мозга в целом [6]. Мозг потребляет 12500 кал/ч. На один грамм мозга потребляется 9,2 кал/ч. На один грамм нейронов потребляется 110,4 кал/ч. В таком случае, если даже макроэргов в протоплазме нейронов будет в 5 раз больше, чем в равном по массе участке тканей мозга в целом, энергии макроэргов, согласно нашим расчетам, хватит всего лишь на 3–4 секунды нормальной их работы. Этими расчетами мы хотим показать, что запасов энергии в мозге, особенно в нейронах, практически нет. Каждая секунда их работы нуждается в доставке кислорода кровью для окисления глюкозы до CO_2 и H_2O и непрерывного синтеза АТФ и КрФ [8].

Каковы энергетические запасы сердца? Сердце на единицу массы потребляет очень много энергии. Мозг на 1 г тканей потребляет 9,2 кал/ч. Сердце потребляет $8400/290 = 28,9$ кал/ч. В сердце имеется 1,45 ммоль АТФ и 0,6 ммоль КрФ [8]. Всего энергетический запас макроэргов в сердце будет равен $(1,45 \times 10) + (0,6 \times 10) = 20,1$ кал. Этого запаса энергии для нормальной работы сердца номинально будет достаточно в течение $20,1/2,33 = 8,6$ с. Это, конечно, очень короткое время.

В сердце довольно много глюкозы, примерно 7,5 ммоль на весь орган. Это означает: $7,5 \text{ ммоль} \times 680 = 5100$ кал. Так как при аноксии энергетическая мощность глюкозы падает в 16 раз, то фактически 7,5 ммоль в условиях аноксии дадут только 318 кал. Если посчитать, то $318/2,33 = 136$ с, т. е. две с четвертью минуты. Однако, как уже упоминалось, гликолиз вырабатывает АТФ и энергию очень медленно. Он обеспечивает лишь 20 % нормального энергопотребления в секунду. Поэтому можно сказать, что вряд ли за счет окисления глюкозы в аноксических условиях можно ожидать продления работы сердца. Вообще, гликолиз может поддерживать жизнеспособность сердца, но не может сколько-нибудь эффективно обеспечивать его жизнедеятельность, т. е. физиологические функции сердца. Для очень большого потребления сердцем энергии мощность гликолиза недостаточна.

Из всех наших расчетов следует, что запасов энергии ни в мозге, ни в сердце практически нет. Кислород, АТФ, КрФ, глюкоза, имеющиеся в тканях, достаточны для поддержания нормального энергообмена в течение секунд или, в крайнем случае, 1–2 минут. Подчеркнем, что гликолиз может только поддерживать жизнеспособность клетки. Поддерживать ее физиологические функции гликолиз не может из-за своей очень низкой мощности [18].

Специально подчеркнем, что никаких внутренних источников энергии в тканях, помимо АТФ и КрФ, практически нет (сердце использует для получения энергии жирные кислоты, которых много в крови, однако при отсутствии или резком недостатке кислорода в тканях этот источник энергии исчезает). Синтез макроэргов в тканях при аноксии резко замедлен или исключен. Глюкоза транспортируется в ткани только при сохранении кровообращения. Между тем способность участков тканей мозга и

сердца поддерживать жизнь в условиях длительной ишемии после preconditionирования повышается. С чем это связано?

Попытаемся рассмотреть первую версию. Речь идет о быстрой приспособляемости нервных клеток и миокардиоцитов к существованию без кислорода. Давно высказывались предположения о том, что ферментный аппарат клетки способен при адаптации к гипоксии или аноксии поддерживать жизнь без кислорода за счет каких-то бескислородных энергетических реакций. Совершенно очевидно, однако, что процесс кислородного окисления, как основной источник энергии гомойотермных животных и человека, — это наиболее совершенный способ получения энергии. Нет никаких оснований думать, что за короткий срок ишемического preconditionирования происходит полный переворот энергетического обмена в клетке, и у гомойотермных животных и человека клетка получает возможность длительно поддерживать жизнь при минимальных количествах кислорода в тканях или совсем без кислорода. Ранее считалось, что при хронической гипоксии происходят изменения в энергетическом аппарате клетки. В частности, предполагали, что происходит повышение концентрации цитохромоксидазы в митохондриях, что могло бы обеспечить снабжение клетки кислородом при крайне низких его напряжениях в тканях. В этой проблеме поставили точку Е. М. Крепс с сотрудниками. В 1956 г. они доказали в точных опытах, что даже при длительной хронической гипоксии никаких изменений в окислительных ферментах не происходит [7]. Поэтому можно сказать, что первая версия объяснения эффекта preconditionирования оказывается несостоятельной.

Вторая версия касается накопления в тканях макроэргов в результате резкого сокращения работы мозга и сердца при ишемии и использования этих «запасов» в критическом периоде длительной ишемии. Как мы уже отмечали ранее, в сердце макроэргов очень мало. «Запас» достаточен не более чем на 8–10 с работы. Поэтому накопление макроэргов за время длительной 40–30-минутной ишемии и коротких сеансов preconditionирования не может быть достаточным для выживания тканей и поддержания их функций во время отсутствия кислорода. Тем более что полностью приостановить расход АТФ в течение ишемии практически невозможно. Примерно то же можно сказать и о гликолизе во время ишемии. Его мощность очень мала. Кроме того, она идет на поддержание жизнеспособности тканей во время ишемии, но совершенно недостаточна для поддержания нормальной жизнедеятельности клетки.

Для нейронов ситуация еще более сложна, поскольку «запас» макроэргов в нейронах достаточен фактически только на 3–4 с их работы. Если сколько-нибудь значимых запасов макроэргов в мозге и в сердце нет и оборот этих «запасов» занимает всего секунды, то и вторая гипотеза механизмов preconditionирования оказывается несостоятельной.

Рассмотрим еще одну версию preconditionирования, о которой мы выше не упоминали. Эта версия предполагает активацию коллатерального

кровообращения во время кратковременных сеансов ишемии и реперфузии. Конечно, коллатеральное кровообращение в мозге и в миокарде развито слабо. Однако 1–2-кратное воздействие ишемии и реперфузии могут его усилить. А даже небольшое усиление кровообращения может благоприятно сказаться на выживаемости тканей. Так как запасов энергии в тканях нет, то никакие воздействия физиологического эндогенного характера (гормоны, специфические белки) и воздействия экзогенного характера (различные фармакологические препараты) не могут активизировать энергетику тканей и повысить их жизнеспособность. При научном анализе благоприятного действия preconditionирования этот факт с точки зрения энергетики тканей и организма в целом должен иметь первостепенное значение. Образование в тканях во время ишемии различного рода веществ и введение в кровь различных стимуляторов, которые были перечислены в работе Л. Н. Маслова и др. и в многочисленных обзорах, которые они цитируют, в какой-то мере могут способствовать улучшению состояния тканей. Вполне логично предполагать, что все эти соединения, облегчающие выживание тканей при ишемии, действуют лишь за счет усиления кровообращения. Нет никаких других путей улучшения энергоснабжения тканей. Поиски источников энергии вне синтеза макроэргов и последующего их гидролиза не имеют каких-либо научных оснований.

Надо отметить, что практически любая приспособительная реакция к пониженному содержанию кислорода в крови происходит за счет физиологических механизмов. Нет никаких биохимических изменений в дыхательных ферментах, о чем уже говорилось выше. Младенец, родившийся с тетрадой Фалло, может жить при напряжении кислорода в крови, равном таковому же на вершине Эвереста. Это происходит только потому, что, как твердо установлено, плотность капилляров в его мозге сильно повышена [1, 26]. Это позволяет удовлетворять потребности в кислороде мозговой ткани при очень низком напряжении его в крови при условии достаточности капиллярного кровообращения. Как известно, очень опытные альпинисты могут находиться и даже работать на высоте около 7 тыс. метров без кислородных приборов. Есть основания полагать, что такая способность не является результатом нейробиохимической перестройки функций дыхательных ферментов, а объясняется просто резким увеличением плотности капилляров в мозге и в других тканях. Все дело

только в длительной физиологической адаптации. Мы хорошо знаем, что важнейшим актом срочной реакции адаптации к гипоксемии или анемии является ускорение мозгового кровотока как в результате расширения мозговых артериол, так и, очевидно, за счет усиления коллатерального кровообращения. По нашим данным, кровоток в капиллярах при гипоксии может ускоряться на 50–60 % [4, 5, 6]. Результаты наблюдения над мозговыми артериолами при гипоксии приведены в таблице.

Интересно, что при огромном числе работ по preconditionированию, в них практически не проверялось состояние кровообращения в тканях. Правда, С. Е. Murty et al. в своих первых опытах с preconditionированием сердца попытались определить состояние коллатерального кровообращения в миокарде [19]. Они не нашли его усиления. Однако это делалось на очень малых участках тканей сердца, и потому небольшое улучшение кровообращения могло остаться незамеченным. Впоследствии при изучении preconditionирования изменения кровообращения не исследовались. Изучением этого важнейшего параметра при preconditionировании почему-то явно пренебрегали.

Отметим, что сравнительно небольшое сужение пространства, занятого некрозом в мозге, или зоны инфаркта в миокарде, может говорить в пользу усиления коллатерального кровотока. Уменьшение зоны некроза или инфаркта — похоже, просто реакция на прилив крови к пораженным участкам. Вообще говоря, отвергнуть факт коллатерального кровообращения в данной ситуации можно только в случае достаточно квалифицированного измерения pO_2 в тканях. Понижение этого показателя до нуля — наиболее надежный показатель отсутствия притока крови во время preconditionирования мозга или сердца. Увеличение pO_2 в тканях во время preconditionирования, напротив, будет говорить о притоке крови в результате усиления коллатерального кровообращения. Надо сказать, что среди огромного количества работ по preconditionированию мозга таких измерений практически никто не делал.

Другой необходимый акт в исследованиях механизмов preconditionирования — это непосредственное визуальное наблюдение за состоянием капиллярного кровообращения и скоростью капиллярного кровотока в исследуемых органах. Эти исследования требуют высококвалифицированного персонала и специальной аппаратуры.

Изменения диаметров пинальных артериол ($\bar{x} \pm S_2$) при гипоксии [4, 5, 6]

Таблица 1

Диаметр пинальной артериолы в исходном состоянии, пределы его изменений, мкм	n	Гематокрит, %		
		44±1	32±1	22±2
10–15	19	13,5±0,6	22,9±1,1**	23,7±1,3
20–35	32	26,0±1,0	42,9±1,1**	47,7±1,3*
40–65	15	46,7±1,0	71,0±5,0*	76,7±7,0

* — $P < 0,05$; ** — $P < 0,01$.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Такие исследования при прекондиционировании, так же как и измерение pO_2 в тканях, практически никогда не проводились. Только в нашей лаборатории были успешно выполнены несколько таких работ при гипоксии мозга, которые показали увеличение скорости капиллярного кровотока при гипоксии, о чем уже говорилось выше [4, 5, 6].

В настоящее время существует много загадок в области прекондиционирования. Одна из них касается опытов на изолированных сердцах животных. Как известно, уменьшение участков некроза в мозге и площади инфаркта в сердце признаны «золотым стандартом», т. е. наиболее ярким положительным результатом этого воздействия. В изолированном сердце явления инфаркта не возникают. Эффект ишемии проявляется в нарушении инотропного и антиаритмического фактора, в возникновении фибрилляции желудочков, в нарушении сократительной функции сердца.

Надо учесть, что ритм сокращений изолированного сердца значительно меньше, чем в сердце *in situ*. Расходы энергии у него минимальны. Поэтому ответ изолированного сердца на прекондиционирование и длительную ишемию бывает неоднозначным. «Золотой стандарт» не приложим к изолированному сердцу. Изолированное сердце не имеет источников крови. Эффект окольного кровообращения в нем невозможен. Можно полагать, что именно из-за отсутствия коллатерального кровообращения изолированное сердце ведет себя совершенно иначе, чем сердце

in situ. Наилучшим показателем такого положения служит статья О. И. Писаренко и др. [10]. Можно полагать, что отсутствие определенного участка ишемизированной ткани в изолированном сердце и отсутствие при этом компенсаторной реакции в виде развития окольного кровообращения делает эффект прекондиционирования на изолированном сердце столь неопределенным.

Заключение

Итак, на основании ряда фактов, косвенных данных и общих предположений, коллатеральное кровообращение в мозге и в сердце во время прекондиционирования является, можно предполагать, важным механизмом повышенной толерантности тканей к гипоксии. Оценить значение этого механизма невозможно без измерений pO_2 в тканях и без непосредственного наблюдения за капиллярным кровотоком в тканях. Только исследование указанных выше непосредственных энергетических параметров в тканях и органах позволит в дальнейшем полностью объяснить механизмы прекондиционирования.

Человек, погибающий от голода, может быть спасен только с помощью нормального питания. Никакие фармакологические препараты или их комбинации не помогут избежать гибели организма. Когда организм погибает от недостатка кислорода, только кислород может восстановить его жизнь. Это простое правило необходимо иметь в виду каждому исследователю, занимающемуся проблемами гипоксии.

Литература

1. Барбашева, З. И. Акклиматизация к гипоксии / З. И. Барбашева. — М.: АН СССР, 1960. — 250 с.
2. Гусев, Е. И. Ишемия головного мозга / Е. И. Гусев, В. Н. Скворцова. — М.: Медицина, 2001. — 400 с.
3. Захурова, М. А. Гипоксическое и фармакологическое прекондиционирование / М. А. Захурова [и др.] // Региональное кровообращение и микроциркуляция. — 2010. — Т. 9. — № 3. — С. 84–89.
4. Иванов, К. П. Основы энергетики организма. Т. 2: Биологическое окисление / К. П. Иванов. — СПб.: Наука, 1993. — 270 с.
5. Иванов, К. П. Основы энергетики организма. Т. 3: Загадки и парадоксы энергообмена / К. П. Иванов. — СПб.: Наука, 2001. — 275 с.
6. Иванов, К. П. Основы энергетики организма. Т. 4: Энергоресурсы организма / К. П. Иванов. — СПб.: Наука, 2004. — 250 с.
7. Крепс, Е. М. О приспособляемости животных к хронической гипоксии / Е. М. Крепс, Н. А. Вержбинская, Е. Ю. Ченыкаева // Физиолог. журн. СССР. — 1956. — Т. 42. — С. 149–158.
8. Ленинджер, А. Биохимия. Молекулярные основы структуры и функции клетки / А. Ленинджер. — М.: Мир, 1974. — 950 с.
9. Маслов, Л. Н. Адаптация миокарда к ишемии / Л. Н. Маслов, Ю. Б. Лишманова, В. Н. Соленкова // Успехи физиолог. наук. — 2006. — Т. 37. — № 3. — С. 25–41.
10. Писаренко, О. И. Нарушение энергетического обмена, вызванное многократным ишемическим прекондиционированием, ухудшают восстановление функций сердца при реперфузии / О. И. Писаренко, В. С. Шульженко, И. М. Студнева // Бюлл. эксперимент. биол. и мед. — 1997. — № 10. — С. 403–405.
11. Строев, С. А. Эндогенные оксиданты и гипоксическая толерантность мозга / С. А. Строев, М. О. Самойлов. — СПб.: Ин-т физиологии им. И. П. Павлова РАН, 2006. — 150 с.
12. Downey, J. M. Signal transduction in ischemic preconditioning / J. M. Downey, M. Y. Cohen // Adv. Exp. Med. Biol. — 1997. — Vol. 36. — P. 39–55.
13. Drinagl, U. Endogenous neuroprotection: mitochondria as gateways to cerebral preconditioning / U. Drinagl // Neuropharmacology. — 2008. — № 55. — P. 334–344.
14. Glassier, S. S. Induction of ischemic tolerance in rat brain / S. S. Glassier, D. O'Rourke, D. I. Graham // J. Cereb. Blood Flow and Metabol. — 1994. — Vol. 60. — P. 545–553.
15. Jennings, R. B. Relation between high energy phosphate and lethal injury in the dog / R. B. Jennings, H. K. Hawkins, J. E. Lowe // Am. J. Physiol. — 1978. — Vol. 92. — P. H203–P216.
16. Kirino, T. Induced tolerance to ischemia / T. Kirino, Y. Tsujita, A. Namura // J. Cereb.

Blood Flow Metab. — 1991. — Vol. 11. — № 2. — P. 299–307.

17. Kitgava, K. Ischemia tolerance phenomenon / K. Kitgava, M. Matsumoto, M. Tagaya // *Brain. Res.* — 1990. — Vol. 528. — № 1. — P. 21–23.

18. McIlwain, H. *Biochemistry and central nervous system* / H. McIlwain. — London: LTD, 1962. — 390 p.

19. Murry, C. E. Preconditioning with ischemia / C. E. Murry, R. B. Jennings, K. A. Reimer // *Circulation.* — 1986. — Vol. 74. — P. 1124–1136.

20. Murry, C. E. Ischemic preconditioning slows energy metabolism / C. E. Murry, V. J. Richard, K. A. Reimer // *Circ. Res.* — 1990. — Vol. 66. — P. 913–931.

21. Obrenovitch, T. R. Molecular physiology of preconditioning – induced brain tolerance to ischemia / T. R. Obrenovitch // *Physiol. Rev.* — 2008. — Vol. 88. — P. 211–247.

22. Ovize, M. Preconditioning reduces infarct size, but accelerates time to ventricular fibrillation in ischemic pig heart / M. Ovize, J. E. Aupetit, G. Riofol // *Am. J. Physiol.* — 1995. — Vol. 269. — P. H72–H79.

23. Reimer, K. A. Four brief periods of myocardial ischemia cause no cumulative ATP loss or necrosis / K. A. Reimer, C. T. Murry, I. Yanasawa // *Am. J. Physiol.* — 1986. — Vol. 256. — P. H1306–H1315.

24. Schultz, R. Ischemic preconditioning in pigs / R. Schultz, H. Post, N. Heusch // *Circulation.* — 1998. — Vol. 98. — P. 1022–1029.

25. Tang, X. I. Oxidant species trigger late preconditioning against myocardial stunning in conscious rabbit / X. I. Tang // *Am. J. Physiol.* — 2002. — Vol. 282. — № 1. — P. H281–H291.

26. Wagner, P. D. Diffusion and chemical reaction in pulmonary gas exchange / P. D. Wagner // *Physiol. Rev.* — 1977. — Vol. 57. — P. 257–312.