

РОЛЬ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА В ИНФАРКТ-ЛИМИТИРУЮЩЕМ ЭФФЕКТЕ РАННЕГО ГИПОКСИЧЕСКОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ

© 2019 г. А. С. Семенцов^{1, 2, *}, Л. Н. Маслов¹, Н. В. Нарыжная¹,
Ю. В. Бушов², Ю. Б. Лишманов¹

¹Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский
медицинский центр РАН, Томск, Россия

²Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск, Россия
*E-mail: hamkot@sibmail.com

Поступила в редакцию 14.06.2018 г.

После доработки 14.03.2019 г.

Принята к публикации 14.03.2019 г.

Исследование выполнено на крысах-самцах линии Вистар, у которых воспроизвели коронароокклюзию (45 мин) и реперфузию (2 ч). Гипоксическое прекондиционирование (ГП) моделировали с помощью 6 сеансов гипоксии и реоксигенации общей продолжительностью 2 ч. Установили, что ГП оказывает инфаркт-лимитирующий эффект. Защитный эффект ГП не проявлялся после применения “ловушки” гидроксильных радикалов 2-меркаптопропионилглицина (2-МППГ). Защитный эффект 2-МППГ не проявлялся, если его применяли после ГП. “Ловушка” супероксидных радикалов темпол и антиоксидант тролокс сами по себе не влияли на инфаркт-лимитирующий эффект ГП. Результаты работы свидетельствуют, что активные формы кислорода играют важную роль в реализации инфаркт-лимитирующего эффекта гипоксического прекондиционирования. Полученные данные косвенно указывают на то, что гидроксильные радикалы могут играть ведущую роль в гипоксическом прекондиционировании.

Ключевые слова: гипоксическое прекондиционирование, гидроксильные радикалы, инфаркт, сердце

DOI: 10.1134/S0869813919050091

В 70-е–80-е годы прошлого столетия, благодаря работам отечественных биохимиков и физиологов, сложилось мнение об исключительно негативной, патогенетической роли свободных радикалов, активных форм кислорода (АФК), продуктов перекисного окисления липидов [1–3]. Проводились успешные клинические испытания антиоксидантов в качестве препаратов, повышающих устойчивость сердца к ишемическим и реперфузионным повреждениям [4, 5]. Однако постепенно отношение к АФК стало меняться. В настоящее время принято считать, что АФК в малых концентрациях обеспечивают внутриклеточную и межклеточную сигнализацию, а в высоких концентрациях оказывают цитотоксический эффект, вызывая, в частности, гибель безвредных микроорганизмов и апоптоз злокачественных клеток [6]. Установлено, что АФК играют сигнальную роль в реализации инфаркт-лимитирующего эффекта адаптивного феномена ишемического прекондиционирования [7]. Суть этого феномена сводится к повышению устойчивости сердца к действию длительной ишемии и реперфузии после нескольких сеансов кратковременной ишемии (5 мин) и реперфузии (5 мин) [8]. Установлено, что АФК активи-

руют ряд киназ и фосфатаз [9]. Известно, что защитить сердце от негативного влияния ишемии можно не только посредством ишемического preconditionирования, но и с помощью адаптации к гипоксии, в частности, с помощью раннего гипоксического preconditionирования (ГП) [10–12]. Ранним ГП называют повышение толерантности органов к действию длительной гипоксии—реоксигенации сразу же после нескольких сеансов кратковременной гипоксии—реоксигенации [10, 11]. На наш взгляд, изучение молекулярных механизмов ГП может помочь разработать медикаментозные подходы к повышению устойчивости сердца к ишемии—реперфузии.

Цель работы: оценить роль активных форм кислорода в инфаркт-лимитирующем эффекте раннего гипоксического preconditionирования.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено на 159 самцах крыс линии Вистар массой 280–320 г. Все болезненные процедуры проводили на наркотизированных животных в соответствии с Приказом МЗ СССР № 742 от 13.11.84 г. “Об утверждении правил проведения работ с использованием экспериментальных животных” и № 48 от 23.01.85 г. “О контроле за проведением работ с использованием экспериментальных животных”.

Моделирование ГП проводили с помощью 6 последовательных циклов гипоксии—реоксигенации. Во время сеанса нормобарической гипоксии животное помещали на 10 мин в герметичный сосуд емкостью 3.3 л, внутри которого формировали воздушную среду с пониженным содержанием кислорода (8% O₂, 0.9% CO₂ и 91.1% N₂). После гипоксии следовал 10-минутный сеанс реоксигенации атмосферным воздухом. Контроль газового состава среды осуществляли с помощью газоанализатора Stat Profile M (“Nova Biomedical Corporation”, Waltham, США). Общая продолжительность ГП составляла 2 ч.

Наркотизацию крыс осуществляли внутрибрюшинным введением α-хлоралозы в дозе 100 мг/кг. Искусственную вентиляцию легких проводили с помощью аппарата SAR-830 Series (“CWE Inc.”, США). Через 40 мин после ГП выполняли локальную 45-минутную коронароокклюзию, которую моделировали путем наложения лигатуры на переднюю нисходящую ветвь левой коронарной артерии, после чего, ослабив лигатуру, проводили 2-часовую реперфузию миокарда [13].

Определение размера инфаркта миокарда определяли по методу, предложенному J. Neekar и соавт. [14]. После окончания ишемии—реперфузии сердце иссекали, канюлировали аорту и последовательно промывали 20 мл раствора 0.9%-ного NaCl и 2 мл 5%-ного раствора перманганата калия, разграничивая зону нормальной перфузии миокарда и область риска (ОР). Поперечные срезы миокарда левого желудочка толщиной 1 мм изготавливали, используя слайсер HSRA001-1 (“Zivic Instrument”, Pittsburgh, США). Срезы инкубировали в 1%-ном растворе 2,3,5-трифенилтетразолия хлорида (30 мин, 37°C), который придает интенсивную розово-красную окраску жизнеспособным тканям и клеткам; клетки в зоне инфаркта (ЗИ) остаются неокрашенными. После инкубации срезы помещали в 10%-ный раствор формалина на 1 сут, затем сканировали с обеих сторон, получая изображение в формате JPEG (2400 dpi). Инфаркт-лимитирующий эффект оценивали по изменению соотношения ЗИ/ОР. Определение размера ОР и ЗИ осуществляли компьютеризированным планиметрическим методом, используя оригинальное программное обеспечение.

Животным экспериментальных групп вводили тиоловый антиоксидант N-(2-меркаптопропионил)глицин (2-МППГ, “Sigma-Aldrich”, St Louis, США) в дозе 20 мг/кг [15, 16], либо водорастворимый аналог α-токоферола тролокс в дозе 2.5 мг/кг (“Sigma-Aldrich”, St Louis, США) [17], либо “ловушку” супероксидных (O₂[•]) радикалов темпол в дозе 30 мг/кг (“Tocris Bioscience”, Bristol, Великобритания) [18]. Антиоксидант 2-МППГ вводили внутривенно за 15 мин до начала ГП, либо после

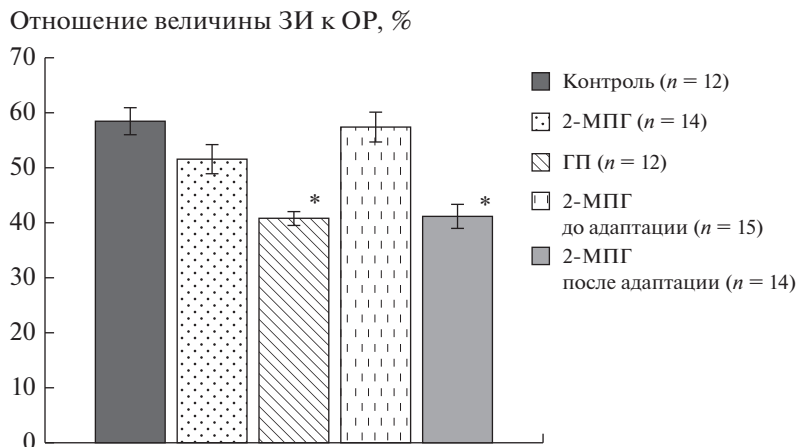


Рис. 1. Влияние антиоксиданта 2-МПП на формирование кардиопротекторного эффекта раннего ГП. ГП – раннее гипоксическое preconditionирование; ЗИ – зона инфаркта; ОР – область риска; 2-МПП – N-(2-меркаптопропионил)глицин в дозе 20 мг/кг за 10 мин до коронароокклюзии, либо за 15 мин до адаптации, либо после адаптации за 10 мин до ишемии; * $p < 0.05$ – уровень значимости отличий относительно контрольной группы.

адаптации – за 10 мин до ишемии. Внутривенную инъекцию тролокса и темпола осуществляли за 15 мин до ГП. Препарат 2-МПП растворяли в 0.9%-ном растворе NaCl; тролокс – в калий-фосфатном буфере, темпол – в 20%-ном гидроксипропил- β -циклодекстрине (“Tocris Bioscience”, Bristol, Великобритания). Крысам контрольных групп внутривенно вводили либо 0.9%-ный раствор NaCl, либо калий-фосфатный буфер, либо 20%-ный раствор гидроксипропил- β -циклодекстрина из расчета 1 мл/кг.

Статистический анализ полученных результатов проводили, используя прикладную программу Statistica 6.0 (“StatSoft”, США). Результаты исследования представлены в виде среднего арифметического (M) \pm стандартная ошибка среднего (SEM). Для оценки значимости межгрупповых различий использовали U-критерий Манна–Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Моделирование 45-минутной ишемии с последующей 2-х часовой реперфузией у крыс контрольной группы приводило к формированию ЗИ величиной $58.6 \pm 1.4\%$ от размера ОР. У адаптированных животных показатель ЗИ/ОР снижался до величины $40.8 \pm 1.2\%$, однако введение “ловушки” гидроксильных радикалов 2-МПП (20 мг/кг) за 15 мин до ГП полностью устраняло защитное действие адаптации (рис. 1). Применение 2-МПП после ГП за 10 мин до начала коронароокклюзии не влияло на формирование инфаркт-лимитирующего эффекта ГП (рис. 1).

Внутривенное введение водорастворимого аналога α -токоферола тролокса (2.5 мг/кг) или “ловушки” супероксидных радикалов темпола (30 мг/кг) за 15 мин до адаптации не предотвращало формирование защитного эффекта ГП (рис. 2).

Следует отметить, что использованные в нашем исследовании препараты-антиоксиданты в указанных дозировках не обладали собственным инфаркт-лимитирующим эффектом (рис. 1 и 2).

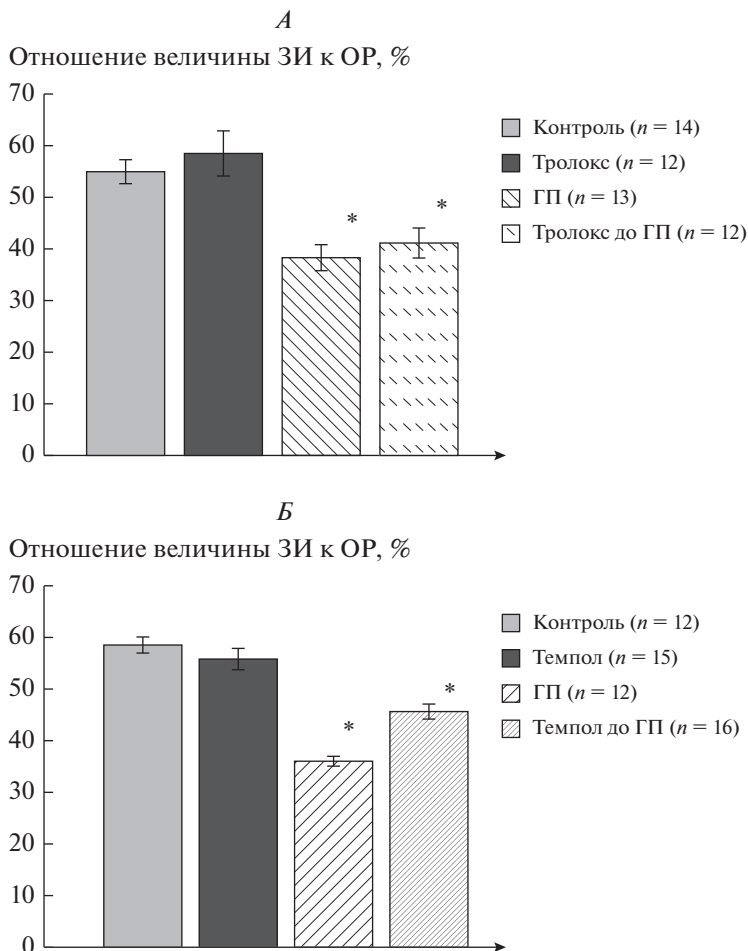


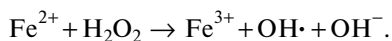
Рис. 2. Влияние антиоксидантов тролокс (А) и темпол (Б) на инфаркт-лимитирующий эффект ГП. Тролокс (2.5 мг/кг) и темпол (30 мг/кг) вводили внутривенно неадаптированным животным – за 10 мин до коронароокклюзии, адаптированным – за 15 мин до ГП; ГП – гипоксическое прекондиционирование; ЗИ – зона инфаркта; ОР – область риска; * $p < 0.05$ – уровень значимости различий относительно значений соответствующих контрольных групп.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты наших исследований свидетельствуют, что 2-МПП не влиял на размер инфаркта у неадаптированных крыс, что согласуется с данными других исследователей [16, 19, 20]. В то же время введение 2-МПП перед ГП устраняло инфаркт-лимитирующий эффект срочной адаптации к гипоксии. Однако 2-МПП не влиял на толерантность сердца к ишемии и реперфузии, если его вводили крысам после ГП. Известно, что 2-МПП является “ловушкой” гидроксильных радикалов [15]. Следовательно, есть основание утверждать, что гидроксильный радикал является триггером, но не медиатором кардиопротекторного действия ГП. Водорастворимый аналог α -токоферола – тролокс не влиял на размер инфаркта у неадаптированных особей и не устранял кардиопротекторный эффект ГП. Темпол также не влиял на размер ин-

фаркта у неадаптированных крыс и не влиял на инфаркт-лимитирующий эффект ГП. Известно, что темпол является ловушкой $O_2^{\cdot -}$ [18], поэтому отсутствие его влияния на соотношение ЗИ/ОР говорит о том, что $O_2^{\cdot -}$ не играет существенной роли в обеспечении толерантности сердца к действию коронароокклюзии (45 мин) и реперфузии (2 ч) у крыс.

Представленные данные, казалось бы, противоречат распространенной точке зрения о том, что антиоксиданты обладают кардиопротекторными свойствами. Действительно, в некоторых работах показано, что 2-МППГ и темпол могут оказывать инфаркт-лимитирующий эффект [21, 22]. Исследование S.E. Mitsos и соавт. [22] было выполнено на собаках с коронароокклюзией, возможно, что OH^{\cdot} играют большую роль в ишемическом повреждении сердца у собак, чем у крыс, поэтому 2-МППГ у собак оказывает инфаркт-лимитирующий эффект. В 1999 г. M.C. McDonald и соавт. [21] смогли обнаружить инфаркт-лимитирующий эффект темпола у крыс. Однако указанные авторы применяли темпол в дозе 100 мг/кг, что в 3 раза превышает дозу, использованную нами (30 мг/кг), и дозу, вводимую другими авторами [23]. Следовательно, есть основания предполагать, что снижение индекса ЗИ/ОР после применения темпола не является следствием его антиоксидантного действия, а осуществляется по механизму, не связанному с АФК. Мы предполагаем, что OH^{\cdot} образуются в реакции Фентона при участии негеминоного железа и выполняют триггерную функцию в реализации кардиопротекторного эффекта ГП:



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты работы свидетельствуют о том, что активные формы кислорода играют важную роль в реализации инфаркт-лимитирующего эффекта гипоксического preconditionирования. Эти данные косвенно указывают на то, что ведущую роль в гипоксическом preconditionировании играют гидроксильные радикалы.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при поддержке РФФИ, грант 18-315-00009.
Исследования с темполом проводились в рамках гос. задания АААА-А15-115120910024-0.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Биленко М.В.* Ишемические и реперфузионные повреждения органов. М. Медицина. 1989. [*Bilenko M.V.* Ishemicheskie i reperfuzionnye povrezhdenija organov [Ischemic and reperfusion organ damage]. Moscow. Medicina. 1989].
2. *Владимиров Ю.А., Арчаков А.И.* Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М. Наука. 1972. [*Vladimirov Ju.A., Archakov A.I.* Perekisnoe okislenie lipidov v biologicheskikh membranah [Lipid peroxidation in biological membranes]. Moscow. Nauka. 1972].
3. *Меерсон Ф.З.* Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. М. Медицина. 1984. [*Meerson F.Z.* Patogenez i preduprezhdenie stressornyh i ishemichekikh povrezhdenij serdca [Pathogenesis and prevention of stress and ischemic heart damage]. Moscow. Medicina. 1984].
4. *Ласукова Т.В., Ускина Е.В., Афанасьев С.А., Пономаренко И.В., Нарыжная Н.В., Чернявский А.М., Лишманов Ю.Б.* Влияние эмоксипина и гистохрома на процесс перекисного окисления липидов и активность МВ-креатинфосфокиназы сыворотки крови больных ишемической болезнью сердца в динамике операции аорто-коронарного шунтирования. Экспер. и клин. фармакол. 60(5): 51–53. 1997. [*Lasukova T.V., Uskina E.V., Afanas'ev S.A., Ponomarenko I.V., Naryzhnaja N.V., Chernjavskij A.M., Lishmanov Ju.B.* Effects of emoxipine and histochochrome on lipid peroxidation and activity of serum MB-creatine phosphokinase in pa-

- tients with ischemic heart disease during aortocoronary shunting. *Eksp. Klin. Farmakol.* 60(5): 51–53. 1997. (In Russ.).
5. *Чернявский А.М., Маслов Л.Н., Пономаренко И.В., Вечерский Ю.Ю., Лишманов Ю.Б., Карпов Р.С.* Кардиопротекторный эффект эмoxипина при хирургической реконструкции коронарных артерий. *Кардиология.* 36(8): 35–38. 1996. [*Chernjavskij A.M., Maslov L.N., Ponomarenko I.V., Vecherskij Ju.Ju., Lishmanov Ju.B., Karpov R.S.* Cardioprotective effect of emoxipin in the surgical reconstruction of the coronary arteries. *Kardiologiya.* 36(8): 35–38. 1996. (In Russ.).]
 6. *Меньщикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К., Бондарь И.А., Круговых Н.Ф., Труфакин В.А.* Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты. М. Фирма “Слово”. 2006. [*Menshhikova E.B., Lankin V.Z., Zenkov N.K., Bondar I.A., Krugovyh N.F., Trufakin V.A.* Oxidative stress. Prooxidants and antioxidants. Moscow. Firma “Slovo”. 2006].
 7. *Маслов Л.Н., Нарыжная Н.В., Подоксенов Ю.К., Прокудина Е.С., Горбунов А.С., Жанг И., Пей Ж.-М.* Активные формы кислорода – триггеры и медиаторы повышения устойчивости сердца к действию ишемии–реперфузии. *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова* 101(1): 3–24. 2015. [*Maslov L.N., Naryzhnaja N.V., Podoksenov Ju.K., Prokudina E.S., Gorbunov A.S., Zhang I., Pej Zh.-M.* Reactive oxygen species – triggers and mediators of increasing the resistance of the heart to ischemia–reperfusion. *Russ. J. Physiol.* 101(1): 3–24. 2015. (In Russ.).]
 8. *Murry C.E., Jennings R.B., Reimer K.A.* Preconditioning with ischemia: A delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation.* 74(5): 1124–1136. 1986.
 9. *Маслов Л.Н., Нарыжная Н.В., Подоксенов Ю.К., Семенов А.С., Горбунов А.С., Жанг И., Пей Ж.-М.* Сигнальный механизм кардиопротекторного эффекта активных форм кислорода. *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* 101(4): 377–385. 2015. [*Maslov L.N., Naryzhnaja N.V., Podoksenov Ju.K., Sementsov A.S., Gorbunov A.S., Zhang I., Pej Zh.-M.* Signaling mechanism of the cardioprotective effect of reactive oxygen species. *Russ. J. Physiol.* 101(4): 377–385. 2015. (In Russ.).]
 10. *Маслов Л.Н., Лишманов Ю.Б., Емельянова Т.В., Прут Д.А., Колар Ф., Портниченко А.Г., Подоксенов Ю.К., Халиулин И.Г., Ванг Х., Пей Ж.-М.* Гипоксическое preconditionирование как новый подход к профилактике ишемических и реперфузионных повреждений головного мозга и сердца. *Ангиол. сосуд. хирургия.* 17(3): 27–36. 2011. [*Maslov L.N., Lishmanov Yu.B., Emelianova T.V., Prut D.A., Kolar F., Portnichenko A.G., Podoksenov Y.K., Khaliulin I.G., Wang H., Pej J.-M.* Hypoxic preconditioning as novel approach to prophylaxis of ischemic and reperfusion damage of brain and heart. *Angiol. Vasc. Surg.* 17(3): 36. 2011. (In Russ.).]
 11. *Маслов Л.Н., Лишманов Ю.Б., Колар Ф., Портниченко А.Г., Подоксенов Ю.К., Халиулин И.Г., Ванг Х., Пей Ж.-М.* Гипоксическое preconditionирование – феномен, обеспечивающий повышение толерантности кардиомиоцитов к гипоксии–реоксигенации. *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* 96(12): 1170–1189. 2010. [*Maslov L.N., Lishmanov Ju.B., Kolar F., Portnichenko A.G., Podoksjonov Ju.K., Haliulin I.G., Vang H., Pej Zh.-M.* Hypoxic preconditioning – a phenomenon that increases the tolerance of cardiomyocytes to hypoxia–reoxxygenation. *Russ. J. Physiol.* 96(12): 1170–1189. 2010. (In Russ.).]
 12. *Маслов Л.Н., Лишманов Ю.Б., Крылатов А.В., Семенов А.С., Портниченко А.Г., Подоксенов Ю.К., Халиулин И.Г.* Сравнительный анализ кардиопротекторной и антиаритмической эффективности раннего и позднего гипоксического preconditionирования. *Бюлл. exper. биол. и мед.* 156(12): 705–708. 2013. [*Maslov L.N., Lishmanov Yu.B., Krylatov A.V., Sementsov A.S., Portnichenko A.G., Podoksenov Yu.K., Khaliulin I.G.* Comparative analysis of early and delayed cardioprotective and antiarrhythmic efficacy of hypoxic preconditioning. *Bull. Exp. Biol. Med.* 156(6): 746–749. 2014. (In Russ.).]
 13. *Schultz J.E., Hsu A.K., Gross G.J.* Ischemic preconditioning and morphine-induced cardioprotection involve the delta (d)-opioid receptor in the intact rat heart. *Mol. Cell. Cardiol.* 29(8): 2187–2195. 1997.
 14. *Neckar J., Papousek F., Novakova O., Ost’adal B., Kolar F.* Cardioprotective effects of chronic hypoxia and ischaemic preconditioning are not additive. *Basic Res. Cardiol.* 97: 161–167. 2002.
 15. *Bolli R., Jeroudi M.O., Patel B.S., Aruoma O.I., Halliwell B., Lai E.K., McCay P.B.* Marked reduction of free radical generation and contractile dysfunction by antioxidant therapy begun at the time of reperfusion. Evidence that myocardial “stunning” is a manifestation of reperfusion injury. *Circ. Res.* 65(3): 607–622. 1989.
 16. *Tanaka M., Fujiwara H., Yamasaki K., Sasayama S.* Superoxide dismutase and N-2-mercapto-propionyl glycine attenuate infarct size limitation effect of ischaemic preconditioning in the rabbit. *Cardiovasc. Res.* 28(7): 980–986. 1994.
 17. *Eum H., Lee S.* Effects of Trolox on the activity and gene expression of cytochrome P450 in hepatic ischemia/reperfusion. *Br. J. Pharmacol.* 142(1): 35–42. 2004.
 18. *Just A., Whitten C.L., Arendshorst W.J.* Reactive oxygen species participate in acute renal vasoconstrictor responses induced by ETA and ETB receptors. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 294(4): F719–F728. 2008.

19. *Baines C.P., Goto M., Downey J.M.* Oxygen radicals released during ischemic preconditioning contribute to cardioprotection in the rabbit myocardium. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 29(1): 207–216. 1997.
20. *Vinten-Johansen J., Chiantella V., Johnston W.E., Jolly B.T., Kendrick W.D., Hester T.O., Cordell A.R.* Adjuvant N-(2-mercaptopyrionyl)-glycine in blood cardioplegia does not improve myocardial protection in ischemically damaged hearts. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 100(1): 65–76. 1990.
21. *McDonald M.C., Zacharowski K., Bowes J., Cuzzocrea S., Thiernemann C.* Tempol reduces infarct size in rodent models of regional myocardial ischemia and reperfusion. *Free Radic. Biol. Med.* 27(5–6): 493–503. 1999.
22. *Mitsos S.E., Fantone J.C., Gallagher K.P., Walden K.M., Simpson P.J., Abrams G.D., Schork M.A., Lucchesi B.R.* Canine myocardial reperfusion injury: protection by a free radical scavenger, N-2-mercaptopyrionyl glycine. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 8(5): 978–988. 1986.
23. *Kimura S., Zhang G.X., Nishiyama A., Shokoji T., Yao L., Fan Y.Y., Rahman M., Suzuki T., Maeta H., Abe Y.* Role of NAD(P)H oxidase- and mitochondria-derived reactive oxygen species in cardioprotection of ischemic reperfusion injury by angiotensin II. *Hypertension.* 45(5): 860–866. 2005.

The Role of Reactive Oxygen Species in the Infarct-Limiting Effect of Early Hypoxic Preconditioning

A. S. Sementsov^{a, b, *}, L. N. Maslov^a, N. V. Naryzhnaya^a,
Yu. V. Bushov^b, Yu. B. Lishmanov^a

^a*Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia*

^b*Tomsk State University, Tomsk, Russia*

**e-mail: hamkot@sibmail.com*

Abstract—The study was performed on male Wistar rats with coronary occlusion (45 min) and reperfusion (2 h). Hypoxic preconditioning (HP) was simulated using 6 sessions of hypoxia and reoxygenation with a total duration of 2 hours. We found that HP has the infarct-limiting effect. The protective effect of HP did not appear after the administration of the scavenger of hydroxyl radicals 2-mercaptopyrionylglycine (2-MPG). The protective effect of 2-MPG was not observed if it was used after HP. The scavenger of superoxide radicals Tempol and antioxidant Trolox by themselves did not affect the infarct-limiting effect of HP. The results of the study evidence that reactive oxygen species play an important role in the realization of the infarct-limiting effect of hypoxic preconditioning. Obtained data indirectly indicate that hydroxyl radicals can play an important role in hypoxic preconditioning.

Keywords: hypoxic preconditioning, hydroxyl radicals, heart attack, heart

ЦИТИРОВАТЬ:

Семенцов А.С., Маслов Л.Н., Нарыжная Н.В., Бушов Ю.В., Лишманов Ю.Б. Роль активных форм кислорода в инфаркт-лимитирующем эффекте раннего гипоксического прекондиционирования. *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* 105(5): 650–656.

DOI: 10.1134/S0869813919050091

TO CITE THIS ARTICLE:

Sementsov A.S., Maslov L.N., Naryzhnaya N.V., Bushov Yu.V., Lishmanov Yu.B. The Role of Reactive Oxygen Species in the Infarct-Limiting Effect of Early Hypoxic Preconditioning. *Russian Journal of Physiology.* 105(5): 650–656.

DOI: 10.1134/S0869813919050091